

14

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Select d.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected Free

1. ☐ 6/5/1

008207555

WPI Acc No: 1990-094556/199013

XRAM Acc No: C90-041445

Anti-asthma and anti-allergic agents - contg. high unsatd.
fatty acid deriv.

Patent Assignee: NIPPON OILS & FATS CO LTD (NIOF)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2045424	A	19900215	JP 88192794	A	19880803	199013 B

Priority Applications (No Type Date): JP 88192794 A 19880803

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2045424	A	7		

JP 2045424 A 7

Abstract (Basic): JP 2045424 A

Anti-allergic agents contain a higher unsatd. fatty acid deriv. of
formula (I), where R1 is oleoyl; R2 is docosahexaenoyl or
eicosapentaenoyl; R3 isH, phosphoryl -choline, phosphoryl or
phosphorylethanolamine.

Among (I) phosphatidyl-type, diacylglycerol-type and phosphatidic
acid-type ones may be prepd. from glycerophosphorcholine by chemical
syntheses or by enzymatic degradation with phospholipase.
Phosphatidylethanolamine-type ones may be prepd. from yolk- or fish
egg-phospholipids by sepn. on a column.

USE/ADVANTAGE - (I) specifically inhibit 4-lipoxygenase to strongly
inhibit leukotriene formation and are useful as anti-asthma agents or
anti-allergic agents with no side effects such as known
anti-inflammatory agents have. (I) may be administered orally as
capsules, tablets, granules, or powder at a daily dose of 0.01-200
mg/kg for an adult (0.01-120 mg/kg for an infant) or parenterally as
s.c. or i.v. injection, infusion, or suppositories at a daily dose of
upper limit of 10mg/kg for an adult.

0/9

Title Terms: ANTI; ASTHMA; ANTI; ALLERGIC; AGENT; CONTAIN; HIGH;

UNSATURATED; FATTY; ACID; DERIVATIVE

Derwent Class: A96; B05; D16

International Patent Class (Additional): A61K-031/66; C12N-009/99

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2002 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected Free

© 2002 The Dialog Corporation plc

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-45424

⑬ Int. Cl.⁵
A 61 K 31/66
31/685
// C 12 N 9/99

識別記号

ABF
AED

庁内整理番号

7431-4C
7431-4C
7823-4B

⑭ 公開 平成2年(1990)2月15日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 抗アレルギー剤

⑯ 特 願 昭63-192794

⑰ 出 願 昭63(1988)8月3日

⑱ 発 明 者 日 比 野 英 彦 東京都練馬区旭丘2丁目22番1号
⑲ 発 明 者 森 田 育 男 東京都板橋区蓮根3丁目12番27号320
⑳ 出 願 人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号
㉑ 代 理 人 弁理士 舟橋 榮子

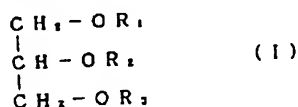
明 細 書

1. 発明の名称

抗アレルギー剤

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、R₁はオレオイル基、R₂はドコサヘキサエノイル基またはエイコサペンタエノイル基、R₃は水素、ホスホリルコリン基、ホスホリル基またはホスホリルエタノールアミン基を表す)で示される高度不飽和脂肪酸誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、高度不飽和脂肪酸誘導体からなる新規医薬品用途に関するものである。本発明の高度不飽和脂肪酸誘導体は、抗喘息、抗アレルギー、消炎鎮痛作用等を示し、その作用機序はアラキド

ン酸代謝において5-リポキシゲナーゼの特異的阻害効果があげられる。

(従来の技術)

喘息の際、生成されるヒスタミンやキニン等の種々の物質の中で、気管支平滑筋をゆっくりと、しかも強力に持続的収縮する物質として、スロリアクティング・サブスタンス・オブ・アナフィラキシスの重要性が古くから認識されていた。しかし、1979年に至り上記の物質がロイコトリエンであることが見出され、この物質の産生阻害剤の開発に多数の研究者が取り組んだ。その後ロイコトリエンは、喘息ばかりでなく、アレルギー、炎症、心筋梗塞、消化器疾患にも重要な役割を示すことが明らかになってきている。

この阻害剤の開発は主に2系列で行われている。即ち、第一はアラキドン酸からロイコトリエンを産生する酵素である5-リポキシゲナーゼの特異的阻害剤と、第二はロイコトリエンの受容体に対する拮抗薬である。

(発明が解決しようとする課題)

従来、炎症部位でのロイコトリエンの産生抑制には次の如き方法と問題がある。

- ① リン脂質からアラキドン酸を遊離させるホスホリパーゼA₂阻害剤による方法。本法はアラキドン酸由来のすべてのエイコサノイドの産生が抑制され強い副作用を生じる。
- ② アラキドン酸から、ロイコトリエン類を産生するリボキシゲナーゼ阻害剤による方法。本阻害剤はしばしばアラキドン酸からプロスタグランジンを産生するシクロオキシゲナーゼの阻害を行い、又、従来のリボキシゲナーゼ阻害剤は、アナフィラキシー反応に関連するロイコトリエン生成の初発反応を触媒する5-リボキシゲナーゼを含めて、その他の生命現象に必要な12-リボキシゲナーゼ、15-リボキシゲナーゼも阻害する。そのため、喘息の原因となるロイコトリエン以外の種々のエイコサノイドの産生抑制が生じ、胃潰瘍等の胃腸障害が発現する等強い副作用が知られている。
- 本発明は、5-リボキシゲナーゼを特異的に阻害してロイコトリエンの産生を抑制するが、他の

リボキシゲナーゼを阻害せず副作用の少ない抗アレルギー剤を提供することを目的とする。

(課題を解決するための手段)

本発明は、

一般式



(式中、R₁はオレオイル基、R₂はドコサヘキサエノイル基またはエイコサペンタエノイル基、R₃は水素、ホスホリルコリン基、ホスホリル基またはホスホリルエタノールアミン基を表す)で示される高度不飽和脂肪酸誘導体を有効成分とする抗アレルギー剤である。

上記一般式(1)に含まれる化合物としては、たとえば次のものが挙げられる。

S_n-1-オレオイル-S_n-2-ドコサヘキサエノイル-S_n-3-グリセロホスファチジルコリン (1)、

S_n-1-オレオイル-S_n-2-ドコサヘキサ

サエノイルジアシルグリセロール (2)、

S_n-1-オレオイル-S_n-2-ドコサヘキサエノイル-S_n-3-グリセロホスファチジン酸 (3)、

S_n-1-オレオイル-S_n-2-ドコサヘキサエノイル-S_n-3-グリセロホスファチジルエタノールアミン (4)、

S_n-1-オレオイル-S_n-2-エイコサペンタエノイル-S_n-3-グリセロホスファチジルコリン (5)、

S_n-1-オレオイル-S_n-2-エイコサペンタエノイルジアシルグリセロール (6)、

S_n-1-オレオイル-S_n-2-エイコサペンタエノイル-S_n-3-グリセロホスファチジン酸 (7)。

上記化合物は、特願昭62-318617、特願昭62-318616、特開昭61-12919に記載された方法により得られる。

即ち、ホスファチジルタイプ、ジアシルグリセロールタイプおよびホスファチジン酸タイプは、

グリセロホスホコリンを出発原料とする化学合成と各種ホスホリパーゼの酵素分解により製造され、ホスファチジルエタノールアミンタイプは、卵黄や魚卵由来のリン脂質よりカラム分離により製造される。これらの化合物は出発原料となるリン脂質およびアシル基を選ぶことにより目的の化合物を得ることができる。

本発明の抗アレルギー剤は、経口及び非経口投与のいずれも使用可能であり、経口投与する場合は、軟・硬カプセル剤又は錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤として投与され、非経口投与する場合は、水溶性懸濁液、油性製剤(リボソーム製剤、リビッドマイクロフェアー製剤)などの皮下或いは静脈注射剤、点滴剤および固体状又は懸濁粘稠液状として持続的な粘膜吸収が維持できるように座薬のような剤型で投与され得る。

本発明の抗アレルギー剤の有効成分の製剤化は、界面活性剤、賦形剤、滑沢剤、佐剤、および必要に応じて腸溶性製剤とするために医薬的に許容し得る被膜形成物質、コーティング助剤等を用いて

適宜行うことができ、その具体例を挙げれば、次の通りである。

本発明の組成物の崩壊、溶出を良好ならしめるために、界面活性剤、例えばアルコール、エステル類、ポリエチレングリコール誘導体、ソルビタンの脂肪酸エステル類、硫酸化脂肪アルコール類等の1種又は2種以上を添加することができる。

また、賦形剤として、例えば蔗糖、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニット、軟質無水珪酸、アルミン酸マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、合成珪酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の1種又は2種以上を組み合わせて添加することができる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等を1種又は2種以上添加することができる、また矯味剤及び矯臭剤として、食塩、サッカリン、糖、マンニット、オレンジ油、カンゾウエキス、クエン酸、ブドウ糖、メントー

ル、ユーカリ油、リンゴ酸等の甘味剤、香料、着色料、保存料等を含有させても良い。

懸濁剤、潤滑剤の如き佐剤としては、例えばココナツ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、乳酸カルシウム、ベニバナ油、大豆リン脂質等を含有させることができる。

また被膜形成物質としては、セルロース、糖類等の炭水化物誘導体として酢酸フタル酸セルロース(CPA)、またアクリル酸系共重合体、例えば、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体が挙げられる。

また、上記被膜形成物質をコーティングするに際し、通常使用されるコーティング助剤、例えば可塑剤の他、コーティング操作時の薬剤相互の付着防止のための各種添加剤を添加することによって被膜形成剤の性質を改良したり、コーティング操作をより容易ならしめることができる。なお、有効成分を被膜形成物質を用いてマイクロカプセル化してから賦形剤等を混合した剤型としても良

い。

次に代表的な剤型における配合比は下記の通りである。

	(重量%)	特に好ましい範囲 (重量%)
有効成分	0.1~90	0.3~15
賦形剤	10~99.8	85~99.4
滑沢剤	0~50	0~20
界面活性剤	0~50	0~20
被膜形成物質	0.1~50	0.3~20

特に好ましい賦形剤は、乳糖、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムである。

また投与量は、対象アレルギーを有効に治療するに十分な量であり、アレルギーの症状、投与経路、剤型等によって左右されるが、一般に、経口投与の場合、大人では1日当たり、約0.01~200 mg/kg体重(小人では0.01~120 mg/kg体重)の範囲で、その上限は好ましくは約50 mg/kg体重、更に好ましくは約10 mg/kg体重程度であり、非経口投与の場合、その上限は約10 mg/kg体重程度であり、好ましくは5 mg/kg体重、更に好ましくは

2 mg/kg体重が適当である。

(発明の効果)

本発明によって提供される化合物は、5-リボキシゲナーゼを特異的に阻害するので、強力なロイコトリエン合成阻害作用を有しており、抗喘息剤や抗アレルギー剤として優れた物質である。しかも本化合物はより生体に近いもの、換言すれば生体にもともと存在する物質である点から従来の抗炎症剤の様な副作用を生じる心配がない。

また、後述する薬理試験例よりSn-1-オレイル-Sn-2-ドコサヘキサエノイル骨格を有するリン脂質、例えばホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール等にも同様の効果が期待される。

(実施例)

以下に本発明に使用する化合物の製造例、急性毒性試験、薬理試験例、および製剤例を示して本発明を更に具体的に説明する。

以下、上記化合物(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)の一部の具体的な製造方法を製造例として示す。

(製造例)

製造例1 化合物(I)

脱水したクロロホルム50ml中に、1-オレオイル-3-グリセリルホスホリルコリン776mg(1.49ミリモル)、ドコサヘキサエン酸無水物1.047mg(1.64ミリモル)、及びN,N-ジメチル-4-アミノピリジン203mg(1.66ミリモル)を加え、室温で攪拌しながら24時間反応させた。

反応終了後、反応混合物中のN,N-ジメチル-4-アミノピリジンを除去するため、酸性陽イオン交換樹脂(ローム・アンド・ハース社製、登録商標アンバーライト200C)25ml及び塩基性陰イオン交換樹脂(ローム・アンド・ハース社製、登録商標アンバーライトIRC-50及びアンバーライトIRA-93の等量混合物)50mlを3.0φ×50cmのガラスカラムに充填した中を、クロロホルムを用いて流した。

この処理溶液を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム:メタノール:水=65:25:4、発色はヨウ素)で分析した結果、

得られた1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイル-3-グリセロホスファチジルコリンに対して、FAB-MSの直接導入法で分析した結果、1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイル-3-グリセロホスファチジルコリンの分子イオン832 ($[M+H]^+$)が明瞭に認められた。又、未反応原料である1-オレオイル-3-グリセリルホスホリルコリンは認められなかった。

製造例2 化合物(II)

製造例1で得られた1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイル-3-グリセロホスファチジルコリン70mgを80mlのメタノールに溶解し、ホスホリパーゼC(シグマ社製、No. EC 3.1.4.3; クロストリジウム・ペルFRINGENS(*Clostridium perfringens*)起源)を40unit、0.2Mトリス-塩酸緩衝液(pH7.4)を0.6ml、0.05M塩化カルシウムを0.35ml、エチルエーテルを0.4ml加えた。反応混合物をスクリュウキャップ付き2mlの試験管中にテフロンスターラーバーと共に加えて、35℃で1時間激しく攪拌しながらインキュベーションした。

Rf値0.1~0.3(N,N-ジメチル-4-アミノピリジンと酸無水物の複合体を示す)の紫色の発色が完全に消失した。

クロロホルムを減圧留去し、残留物を20mlのシリカゲルを充填した1.5φ×50cmのガラスカラムを用いて、クロロホルム500mlを用いて溶出したものをフラクション1(F₁)、クロロホルム:メタノール=10:1 500mlを用いて溶出したものをフラクション2(F₂)、クロロホルム:メタノール=5:1 1500mlを用いて溶出したものをフラクション3(F₃)とした。

F₁、F₂、F₃を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム:メタノール:水=65:25:4、発色はヨウ素)で分析した結果、目的物である1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイル-3-グリセロホスファチジルコリンはF₃中に含まれていた。

F₃の溶媒を減圧留去し、1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイル-3-グリセロホスファチジルコリン773mgを得た。(収率62.5%)

ンした。

反応混合物にエチルエーテル1.2mlを加えてから分液漏斗に移し、抽出後、窒素気流下で濃縮した。エチルエーテルで抽出された反応混合物中の未反応のホスファチジルコリンを除去するため、氷冷アセトンを0.1ml加え、ホスファチジルコリンを沈殿させた。エチルエーテル層を硫酸ナトリウムで脱水し、更に、窒素気流下で脱溶媒して目的の1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイルグリセロールが48.3mg得られた。

得られた1-オレオイル-2-ドコサヘキサエノイルグリセロールは油状であり、クロロホルム、ヘキサンに可溶で水に不溶であった。

薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール/水系(65/25/4, vol/vol/vol))で反応前後の成分を測定した。

反応後の成分のRf値は反応前の0.3から0.8に変化し、ドラージェンドルフ試薬とデイトマー・レスター試薬に対する発色が陽性から陰性に変化した。更に、薄層クロマトグラフィー(展開溶

媒：クロロホルム／アセトン／メタノール系(90/9/1, vol/vol/vol)で標準体として未蒸留モノグリセリドと共に反応後の成分を測定した。

反応後の成分はRf値が0.65で、標準体のSn-1位、2位ジアシルグリセロール(一般名β-ジアシルグリセロール)の位置に相当していた。本成分は、FAB-MSによって分子量666($(M+Na)^+$ 689)が認められた。

(急性毒性試験)

体重23~31gの5週令の雌雄のICR系マウスを1群10匹として化合物(1)、(2)、(3)、(4)、(5)を、投与用量を5000mg/kgの1回の用量とし腹腔内投与した。投与後14日間観察したが、死亡と一般状態観察とも異常は認められず、体重は雌雄とも順調に増加した。投与後14日の剖検結果も異常は認められなかった。化合物(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)をICR系マウスに腹腔内投与した時の最小致死量は雌雄ともに、5000mg/kg以上であった。

(薬理試験例)

(1) 5-リボキシゲナーゼの活性測定法(抗アレ

ン四酢酸を加えた後、再び2500rpmで10分間室温にて遠心分離処理を行い血小板を得た。得られた血小板を一度リン酸緩衝剤で洗浄し、洗浄血小板を得た。この洗浄血小板溶液0.5mlと ^{14}C -アラキドン酸0.2μCiをコールドアラキドン酸4μgを加え5分間反応させた。その後は5-リボキシゲナーゼの活性測定法と同様にした。

(3) 15-リボキシゲナーゼの活性測定法

ヘパリン処理したシリンジでヒトより10mlの血液を採血した。フィコール・ハイパク(ファーマシア社商品名、Ficoll/Hypaque)で密度勾配を造り遠心分離処理を行い多形核白血球を得た。得られた多形核白血球をハンクス液で洗浄し、その後、pH8.2のリン酸緩衝液に懸濁し、音波破碎処理を行った。この溶液に ^{14}C -アラキドン酸0.2μCiを加え37℃で20分間遠心分離処理を行った。その後は5-リボキシゲナーゼの活性測定法と同様にした。

実験例1

化合物(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の5-リボキシゲ

ルギー性)

RBL(rat basophilic leukemia cell)-1細胞を10%ウシ胎仔血清存在下でMEM培地で培養した。培養後、遠心分離法でRBL-1細胞を集めた後、リン酸緩衝液で洗浄した。洗浄後、リン酸緩衝液を加え音波発生器で細胞を破壊した。破壊した細胞を含む液を600×G、10000×Gの遠心分離にかけ、その上清を酵素液として用いた。

本酵素は-80℃で6ヶ月以上安定した活性が得られた。本酵素0.5mlに、最終的に2mMの塩化カルシウム溶液を加えた後、 ^{14}C -アラキドン酸0.2μCiと15分間反応させ、その生成物を抽出し、TLCにより分離同定した。活性測定は ^{14}C -アラキドン酸からの転換活性をもって表示した。

(2) 12-リボキシゲナーゼの活性測定法

3.8%クエン酸ナトリウム1mlを含有するシリンジでラット腹部大動脈より10mlの血液を採血した。この血液を1200rpmで10分間室温にて遠心分離処理を行い多血小板血漿を得た。更に得られた多血小板血漿に最終的に1mMのエチレンジアミ

ーゼの活性阻害効果の試験を薬理試験例に準じて行い、その結果を第1図に示した。さらに本発明の化合物(1)と比較例の5-リボキシゲナーゼ阻害剤の活性阻害効果の試験を薬理試験例に準じて行い、その結果をID₅₀(50%阻害値)で表現して第一表に示した。

第一表の結果からSn-1位にオレイル基およびSn-2位にエイコサペンタエン酸またはドコサヘキサエン酸基を有する本発明の化合物は抗アレルギー性が優れていることがわかる。

実験例2

化合物(1)の5-、12-、および15-リボキシゲナーゼの活性阻害の試験を薬理試験例に準じて行い、その結果を第2図に示した。第2図の結果から化合物(1)のリボキシゲナーゼ活性阻害は5-リボキシゲナーゼに対して特異的で、他のリボキシゲナーゼ活性をほとんど阻害せず副作用が著しく小さいことがわかる。

第一表

薬 剤 名		I D ₅₀ (μ M)
本 発 明	化合物 (1)	2.5
	化合物 (2)	20
	化合物 (3)	10
	化合物 (4)	17
	化合物 (5)	15
	化合物 (6)	23
	化合物 (7)	19
比 較 例	Sn-1, 2-ジドコサヘキサエノイル-Sn-3-グリセロホスファチジルコリン(A)	>200
	Sn-1-ドコサヘキサエノイル-Sn-2-オレオイル-Sn-3-グリセロホスファチジルコリン(B)	>400
	Sn-1-パルミトイル-Sn-2-ドコサヘキサエノイル-Sn-3-グリセロホスファチジルコリン(C)	>400
	Sn-1, 2-ジオレオイル-Sn-3-グリセロホスファチジルコリン(D)	>400
	エイコサテトライン酸	28
	アゼラストニン (市販品商品名)	140

さらに、本発明を製剤例によって具体的に説明

製剤例 3 (腸溶性カプセル剤)

化合物(1) 5 g、乳糖2.46 g およびヒドロキシプロピルセルロース0.04 gを各々とり、よく混合した後、常法に従って粒状に成形し、これをよく乾燥して篩い分けしてビン、ヒートシール包装等に通した顆粒剤を製造した。次に、酢酸フタル酸セルロース0.5gおよびヒドロキシプロピルセルロースフタレート0.5gを溶解して被膜基材となし、前記顆粒を浮遊流動させつつ、この基材を被膜して腸溶性の顆粒剤とした。この組成物をカプセルに充填して腸溶性カプセル製剤100個を製造する。

化合物(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)についても化合物(1)と同様にして腸溶性カプセル剤とすることができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、化合物(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(A)、(B)、(C)、(D)の薬剤濃度と5-リボキシゲナーゼ活性の阻害率の関係を示す図である。

第2図は、化合物(1)と各種リボキシゲナーゼ代謝産物量の関係を示す図である。

する。

(製剤例)

製剤例 1 (注射・点滴剤)

化合物(1)10mgを含有するように粉末ぶどう糖5gを加えてバイアルに無菌的に分配し、密封した上、窒素、ヘリウム等の不活性ガスを封入して冷暗所に保存した。使用前にエタノールに溶解し、0.85%生理的食塩水100 mlを添加して静脈内注射剤とし、一日、10~100 mlを症状に応じて静脈内注射又は点滴で投与する。

なお化合物(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)についても化合物(1)と同様にして静脈内注射剤とすることができる。

製剤例 2 (注射・点滴剤)

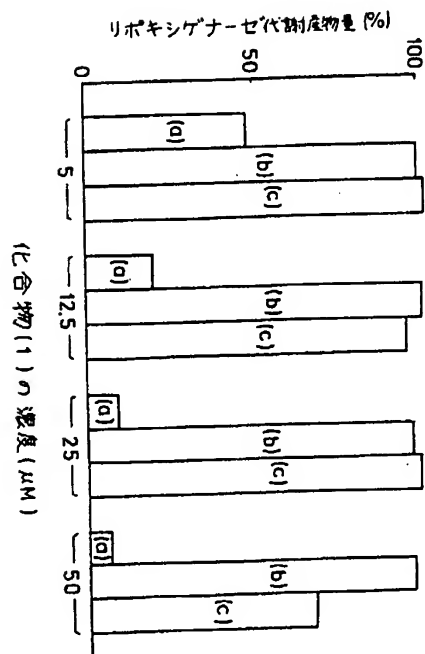
化合物(1) 2 mgを用いて、製剤例 1と同様の方法により軽症用静脈内注射剤とし、1日、10~100 mlを症状に応じて静脈内注射又は点滴で投与する。

化合物(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)についても化合物(1)と同様にして軽症用静脈内注射剤とすることができる。

(a)は5-リボキシゲナーゼ、(b)は12-リボキシゲナーゼ、および(c)は15-リボキシゲナーゼを用いたものである。

特許出願人 日本油脂株式会社
代理人 弁理士 舟橋 榮子

第 2 図



第 1 図

